

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/060532 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61P 11/00, A61K 9/14, 9/00, 31/135, 31/435 (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00674 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Januar 2002 (24.01.2002) (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 04 367.8 1. Februar 2001 (01.02.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOZUNG, Karl-Heinz [DE/DE]; Hindemithstrasse 39, 55127 Mainz (DE). PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Gerlach-Strasse 22, 55442 Stromberg (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hipfel 55, 55435 Gau-Algesheim (DE). WALLAND, Alexander [AT/DE]; Wilhelm-Leuscher-Strasse 20, 55218 Ingelheim/Rhein (DE).



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

A1

(54) Title: MEDICAMENT COMPOSITIONS WITH NEGLIGIBLE SIDE-EFFECTS CONTAINING BETAMIMETICS

(54) Bezeichnung: BETAMIMETIKA ENTHALTENDE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN MIT GERINGEREN NEBENWIRKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions based on long-term effective beta₂ agonists and ipratropium salts. The invention also relates to a method for the production of said compositions and to the use of the same for treating diseases of the respiratory tract.

WO 02/060532 A1 (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von langwirksamen Beta₂-Agonisten und Ipratropiumsalzen. Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Betamimetika enthaltende Arzneimittelkompositionen mit geringeren Nebenwirkungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von langwirksamen Beta₂-Agonisten und Ipratropiumsalzen, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß Betamimetika zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen erfolgreich eingesetzt werden können. Eine besondere Bedeutung kommt dabei den langwirksamen Betamimetika Salmeterol und Formoterol zu. Diese Verbindungen können wirkungsvoll zur Therapie von beispielsweise COPD oder Asthma eingesetzt werden.

Allerdings kann die Verabreichung dieser Verbindungen am Menschen mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein. Als zentrale Nebenwirkungen können allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen auftreten. Dabei schließt die inhalative Anwendung diese Nebenwirkungen nicht aus, auch wenn sie dabei im allgemeinen in etwas geringerem Ausmaß als nach peroraler oder parenteraler Anwendung zu beobachten sind. Von wesentlich größerer Bedeutung bei der Anwendung der vorstehend genannten Verbindungen z.B. als Asthmamittel sind allerdings die teilweise stark ausgeprägten, stimulierenden Wirkungen dieser Verbindungen am Herzen. Sie erzeugen Tachycardie, Herzklopfen, Angina-pectoris-artige Beschwerden sowie Arrhytmien. Je nach physischer Konstitution des Patienten können letztgenannte Nebenwirkungen am Herzen bedrohliche Ausmaße annehmen. Es wurde nun beobachtet, daß die durch Salmeterol und Formoterol verursachten Nebenwirkungen am Herzen insbesondere zu Beginn der Wirkdauer dieser Arzneimittel in ernst zunehmender Stärke auftreten können. Die Applikation von Salmeterol und Formoterol erfolgt in der Therapie üblicherweise zweimal pro Tag. Auch bei einem durch die Applikation von Salmeterol oder Formoterol erfolgreichen Verlauf der Therapie von obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma oder COPD muß nach jeder Applikation dieser beiden Wirkstoffe mit einem Auftreten vorstehend beschriebener Nebenwirkungen gerechnet werden.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelkombinationen bereitzustellen, durch die das Auftreten der vorstehend genannten Nebenwirkungen nach der Applikation von langwirksamen Betamimetika vermindert wird. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelkombinationen bereitzustellen,

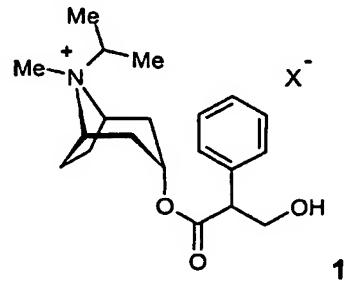
durch die das Auftreten der vorstehend genannten Nebenwirkungen, insbesondere im Zeitraum kurz nach der Applikation der langwirksamen Betamimetika, vermindert wird. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelkombinationen bereitzustellen, durch die das Auftreten der vorstehend genannten Nebenwirkungen, insbesondere im Zeitraum kurz nach der Applikation der langwirksamen Betamimetika, vermindert wird, ohne dem durch die Applikation der Betamimetika erwünschten therapeutischen Effekt entgegenzuwirken.

Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelkombinationen bereitzustellen, durch die das Auftreten der vorstehend genannten Nebenwirkungen nach der mehrmals täglichen, bevorzugt zweimal täglichen Applikation von langwirksamen Betamimetika vermindert wird. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelkombinationen bereitzustellen, durch die das Auftreten der vorstehend genannten Nebenwirkungen, insbesondere im Zeitraum kurz nach der mehrmals täglichen, bevorzugt zweimal täglichen Applikation der langwirksamen Betamimetika, vermindert wird. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelkombinationen bereitzustellen, durch die das Auftreten der vorstehend genannten Nebenwirkungen, insbesondere im Zeitraum kurz nach der mehrmals täglichen; bevorzugt zweimal täglichen Applikation der langwirksamen Betamimetika, vermindert wird, ohne dem durch die Applikation der Betamimetika erwünschten therapeutischen Effekt entgegenzuwirken.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben gelöst werden können, wenn gemeinsam mit den langwirksamen Betamimetika 2 ein oder mehrere Ipratropiumsalze 1 zur Anwendung gelangen.

Die Verbindung Ipratropiumbromid, ein Salz des Ipratropiums, ist im Stand der Technik bekannt. Sie wird bereits sehr erfolgreich z.B. als Atrovent® zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt. Ipratropiumsalze 1 weisen die folgende chemische Struktur auf:



Im Falle von Ipratropiumbromid steht X für Brom. Diese Verbindung kann auch durch den chemischen Namen (*endo,syn*)-(±)-3-(3-Hydroxy-1-oxo-2-phenylpropoxy)-

8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-bromid bezeichnet werden. Die Bezeichnung Ipratropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation 1' zu verstehen.

Es wurde gefunden, daß Ipratropiumsalze 1 geeignet sind, den durch die Betamimetika 2 verursachten, teilweise äußerst bedrohlichen Nebenwirkungen wirksam entgegenzuwirken. Es wurde ferner gefunden, daß Ipratropiumsalze 1 geeignet sind, den durch die Betamimetika 2 verursachten, insbesondere im Zeitraum kurz nach deren Applikation besonders stark auftretenden Nebenwirkungen, wirksam entgegenzuwirken. Es wurde ferner gefunden, daß Ipratropiumsalze 1 nicht nur zur Verminderung der insbesondere im Zeitraum kurz nach der Applikation der Betamimetika auftretenden Nebenwirkungen beitragen, sondern daß diese ferner in synergistischer Art und Weise die von den Betamimetika 2 erünschte therapeutische Wirkung deutlich verstärken.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 enthalten, um die durch die Applikation der Betamimetika verursachten Nebenwirkungen zu vermindern.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 enthalten, um die durch die Betamimetika verursachten Nebenwirkungen im Zeitraum kurz nach der Applikation der Betamimetika 2 zu vermindern.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 in ausreichend hoher Dosis enthalten, um die durch die Applikation der Betamimetika verursachten Nebenwirkungen zu vermindern.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 enthalten, um die durch die mehrfach tägliche, bevorzugt zweimal tägliche Applikation der Betamimetika verursachten Nebenwirkungen zu vermindern.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 enthalten, um die durch die Betamimetika verursachten Nebenwirkungen im

Zeitraum kurz nach der mehrfach täglichen, bevorzugt zweimal täglichen Applikation der Betamimetika 2 zu vermindern.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 in ausreichend hoher Dosis enthalten, um die durch die mehrfach tägliche, bevorzugt zweimal tägliche Applikation der Betamimetika verursachten Nebenwirkungen zu vermindern.

Bei den vorstehend genannten Arzneimittelkombinationen können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Als langwirksame Betamimetika 2 kommen erfindungsgemäß bevorzugt Salmeterolsalze oder Formoterolsalze in Betracht. Eine Bezugnahme auf den Begriff Betamimetika 2 schließt eine Bezugnahme auf die jeweiligen Enantiomere oder deren Gemische mit ein. Eine Bezugnahme auf die erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen 2, die Salze des Salmeterols und Formoterols, schließt dementsprechend die jeweiligen enantiomeren Salze des R-Salmeterols, S-Salmeterols, R,R-Formoterols, S,S-Formoterols, R,S-Formoterols, S,R-Formoterols sowie deren Gemische mit ein, wobei den enantiomeren Salzen des R-Salmeterols und R,R-Formoterols eine besondere Bedeutung zukommt. Die Verbindungen 2 können erfindungsgemäß ferner in Form ihrer Hydrate oder Solvate vorliegend.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindungen 2 eine Bezugnahme auf physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zu verstehen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Betamimetika 2 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze 2 auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Betamimetika 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 2 im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender

Bedeutung sind Salmeterol x ½ H₂SO₄ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 2 im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.

Erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf nicht in der Salzform vorliegende Betamimetika, so wird dies durch eine Bezugnahme auf Verbindungen 2' erkennbar. Beispielsweise wird unter den erfindungsgemäß bevorzugten, nicht in der Salzform vorliegenden Betamimetika 2' die freie Base des Formoterols oder des Salmeterols verstanden, wohingegen es sich bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 2 beispielsweise um Salmeterolxinafoat, Salmeterol x ½ H₂SO₄ oder Formoterolfumarat handelt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die Betamimetika 2 gegebenenfalls auch bezeichnet als Sympathomimetika oder Beta-2-Agonisten (β_2 -Agonisten). All diese Bezeichnungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als äquivalent anzusehen.

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Ipratropiumsalzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Ipratropiumsalzen das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist das Ipratropiumbromid. Die Bezeichnung Ipratropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation 1' zu verstehen.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln kann 1 in Form seiner Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein. Wenn 1 in Form eines Enantiomers enthalten ist, so sind als Enantiomer die Verbindungen 1 bevorzugt, in denen 1' in Form des (*endo,syn*)-(-)-3-(3-Hydroxy-1-oxo-2-phenylpropoxy)-8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octans vorliegt.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft

vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen an Ipratropiumsalzen 1 zur Herstellung eines langwirksame Betamimetika 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch Betamimetika 2 verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch Betamimetika 2 im Zeitraum kurz nach deren Applikation verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch die mehrfach tägliche, bevorzugt zweimal tägliche Applikation der Betamimetika 2 verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannten Verwendungen von Ipratropiumsalzen 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, unter gleichzeitiger Reduktion der Tachycardie.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann die Applikation der Verbindungen 1 und 2 gleichzeitig oder nacheinander erfolgen, wobei die gleichzeitige Gabe der Verbindungen 1 und 2 erfindungsgemäß bevorzugt ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen an Ipratropiumsalzen 1 und langwirksamer Betamimetika 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von

Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch die Betamimetika 2 verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch Betamimetika 2 im Zeitraum kurz nach deren Applikation verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch die mehrfach tägliche, bevorzugt zweimal tägliche Applikation der Betamimetika 2 verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannten Verwendungen von Ipratropiumsalzen 1 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, unter gleichzeitiger Reduktion der Tachycardie.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Salze 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher das Ipratropiumkation 1' sowie die freien Basen 2' der erfindungsgemäß bevorzugten Betamimetika Salmeterol und Formoterol zugrunde gelegt.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' im Falle von beispielsweise Formoterol in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in einem Bereich von etwa 1:5 bis 300:1, bevorzugt 1:4 bis 200:1, bevorzugt 1:3 bis 150:1, bevorzugt von 1:2 bis 100:1, bevorzugt von 1:1 bis 65:1, besonders bevorzugt von 2:1 bis 50:1 liegen.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Ipratropium 1' und Formoterol 2' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß Ipratropium 1' und Formoterol 2' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 800µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 600µg, bevorzugt von 40 bis 500µg, bevorzugt von 30 bis 400µg, bevorzugt von 40 bis 300µg, besonders bevorzugt von 50 bis 250µg pro Einminalgabe.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Ipratropium 1' und Formoterol 2', daß die Gesamtdosierung pro Einminalgabe etwa 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einminalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa ± 2,5 µg, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Ipratropium 1' und Formoterol 2' enthalten, daß pro Einminalgabe beispielsweise

16,1 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 16,1 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 16,1 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 16,1 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 16,1 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 32,2 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 32,2 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 32,2 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 32,2 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 32,2 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 48,3 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 48,3 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 48,3 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 48,3 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 48,3 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 80,5 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 80,5 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 80,5 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 80,5 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 80,5 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 161 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 161 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 161 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 161 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 161 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 201,5 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 201,5 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 201,5 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 201,5 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 201,5 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 403 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 403 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 403 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 403 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 403 μ g 1' und 24,4 μ g 2' enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Ipratropiumbromid bedeutet und in der 2 für Formoterolfumarat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einminalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einminalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 20 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 20 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 20 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 20 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 20 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 40 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 40 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 40 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 40 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 40 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 60 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 60 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 60 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 60 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 60 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 100 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 100 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 100 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 100 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 100 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 200 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 200 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 200 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 200 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 200 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 250 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 250 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 250 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 250 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 250 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 500 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 500 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 500 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 500 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 500 μ g 1 und 28,5 μ g 2.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2, die Wirkstoffkombination verwendet, in der 2 für Formoterolfumaratdihydrat steht und als 1 beispielsweise das Ipratropiumbromidmonohydrat eingesetzt wird, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einminalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einminalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 20,8 μ g 1 und 6 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 12 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 18 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 24 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 30 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 6 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 12 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 18 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 24 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 30 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 6 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 12 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 18 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 24 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 30 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 6 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 12 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 18 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 24 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 30 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 6 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 12 μ g 2.

10

208,3 μ g 1 und 18 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 24 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 30 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 6 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 12 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 18 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 24 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 30 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 6 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 12 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 18 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 24 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 30 μ g 2.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' im Falle von beispielsweise Salmeterol in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1, bevorzugt 1:20 bis 100:1, bevorzugt von 1:15 bis 50:1, bevorzugt von 1:13 bis 20:1, bevorzugt von 1:1 bis 15:1, liegen.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Ipratropium 1' und Salmeterol 2' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß Ipratropium 1' und Salmeterol 2' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000 μ g, bevorzugt von 10 bis 2000 μ g, besonders bevorzugt von 15 bis 1000 μ g, ferner bevorzugt von 20 bis 800 μ g, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 700 μ g, bevorzugt von 40 bis 600 μ g, bevorzugt von 50 bis 550 μ g, bevorzugt von 40 bis 500 μ g, besonders bevorzugt von 50 bis 400 μ g pro Einminalgabe.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Ipratropium 1' und Salmeterol 2', daß die Gesamtdosierung pro Einminalgabe etwa 35 μ g, 45 μ g, 50 μ g, 55 μ g, 60 μ g, 65 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g, 200 μ g, 205 μ g, 210 μ g, 215 μ g, 220 μ g, 225 μ g, 230 μ g, 235 μ g, 240 μ g, 245 μ g, 250 μ g, 255 μ g, 260 μ g, 265 μ g, 270 μ g, 275 μ g, 280 μ g, 285 μ g, 290 μ g, 295 μ g, 300 μ g, 305 μ g, 310 μ g, 315 μ g, 320 μ g, 325 μ g, 330 μ g, 335 μ g, 340 μ g, 345 μ g, 350 μ g, 355 μ g, 360 μ g, 365 μ g, 370 μ g, 375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g, 405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g, 430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g, 460 μ g, 465 μ g, 470 μ g, 475 μ g, 480 μ g, 485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g, 515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g, 540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g, 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g, 595 μ g, 600 μ g, 605 μ g, 610 μ g oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro

Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa $\pm 2,5 \mu\text{g}$, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Ipratropium 1' und Salmeterol 2' enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise $16,1\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $16,1\mu\text{g}$ 1' und $50\mu\text{g}$ 2', $16,1\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $16,1\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $16,1\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2', $32,2\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $32,2\mu\text{g}$ 1' und $50\mu\text{g}$ 2', $32,2\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $32,2\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $32,2\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2', $48,3\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $48,3\mu\text{g}$ 1' und $50\mu\text{g}$ 2', $48,3\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $48,3\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $48,3\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2', $80,5\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $80,5\mu\text{g}$ 1' und $50\mu\text{g}$ 2', $80,5\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $80,5\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $80,5\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2', $161\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $161\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $161\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $161\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2', $201,5\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $201,5\mu\text{g}$ 1' und $50\mu\text{g}$ 2', $201,5\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $201,5\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $201,5\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2', $403\mu\text{g}$ 1' und $25\mu\text{g}$ 2', $403\mu\text{g}$ 1' und $50\mu\text{g}$ 2', $403\mu\text{g}$ 1' und $75\mu\text{g}$ 2', $403\mu\text{g}$ 1' und $100\mu\text{g}$ 2', $403\mu\text{g}$ 1' und $200\mu\text{g}$ 2' enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Ipratropiumbromid bedeutet und in der 2 für Salmeterolxinafoat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: $20\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $20\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $20\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $20\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $20\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2, $40\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $40\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $40\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $40\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $40\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2, $60\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $60\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $60\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $60\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $60\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2, $100\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $100\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $100\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $100\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $100\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2, $200\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $200\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $200\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $200\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $200\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2, $250\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $250\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $250\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $250\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $250\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2, $500\mu\text{g}$ 1 und $36,3\mu\text{g}$ 2, $500\mu\text{g}$ 1 und $72,6\mu\text{g}$ 2, $500\mu\text{g}$ 1 und $108,9\mu\text{g}$ 2, $500\mu\text{g}$ 1 und $145,2\mu\text{g}$ 2, $500\mu\text{g}$ 1 und $290,4\mu\text{g}$ 2.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Ipratropiumbromidmonohydrat bedeutet

und in der 2 für Salmeterolxinafoat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 20,8 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 20,8 μ g 1 und 290,4 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 41,7 μ g 1 und 290,4 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 62,5 μ g 1 und 290,4 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 104,2 μ g 1 und 290,4 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 208,3 μ g 1 und 290,4 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 260,7 μ g 1 und 290,4 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 36,3 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 72,6 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 108,9 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 145,2 μ g 2, 521,5 μ g 1 und 290,4 μ g 2.

In analoger Art und Weise sind die pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen berechenbar, wenn statt des Salmeterolxinafoats als ebenfalls erfindungsgemäße Verbindung 2 das Salmeterol-1/2-sulfat verwendet wird.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhaltionspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrans), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhaltionspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden. Erfindungsgemäße Inhaltionspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver, die 1 und 2 gegebenenfalls in Verbindung mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels des unter dem Namen Turbuhaler® bekannten Inhalators

beziehungsweise mit Inhalatoren wie sie beispielsweise in der EP 237507 A offenbart werden, appliziert werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 8 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 bzw. 1' und 2 bzw. 2' genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt chlorierten und fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-

Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben, wobei die Treibgase TG134a, TG227 und Gemische derselben bevorzugt sind.

Die erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäßie Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhaltionaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäßie treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalitionsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibgasfreie Inhaltslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßem Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:
Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßem Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhaktionssuspensionen, wenn in den erfindungsgemäßem Arzneimittelkombinationen als Betamimetikum 2 das Salmeterol-1/2-sulfat verwendet

wird. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml.

Generell sind solche Inhaltionslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole

- insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt

zwischen 10 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum

Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbare Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und

benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigefügten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und einer Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßien Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeigneten Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren oder anderen stationären Verneblern vernebelt werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhaltionslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhaltionslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßien Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäßie treibgasfreie Inhaltionslösungen oder Suspensionen enthalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationslösungen, die die Wirkstoffe **1** und **2** in einer einzigen Darreichungsform enthalten. Als eine Darreichungsform werden auch Darreichungsformen verstanden, die die beiden Bestandteile **1** und **2** in Zweikammer-Kartuschen enthalten, wie sie beispielsweise durch die WO 00/23037 offenbart werden. Auf diese wird an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen.

Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Formulierungsbeispiele

A) Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Ipratropiumbromid	200
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	24788
Summe	25000

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Ipratropiumbromid	100
Salmeterolxinafoat	50
Lactose	12350
Summe	12500

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Ipratropiumbromid	200
Salmeterolxinafoat	50
Lactose	12250
Summe	12500

B) Treibgashaltige Inhalitionsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Ipratropiumbromid	0,020
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Ipratropiumbromid	0,039
Salmeterolxinafoat	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Ipratropiumbromid	0,117
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,047
Ethanol, absolut	30
Wasser, gereinigt	1,5
Zitronensäure, wasserfrei	0,002
TG 134a	ad 100

C) Treibgasfreie Inhaltionslösungen:

1) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Ipratropiumbromid	1485
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von etwa 100µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

2) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Ipratropiumbromid	2972,2
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von etwa 200µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

3) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Ipratropiumbromid	1486,1
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	553,4
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von etwa 100µg pro Dosierung 1 und 50µg/Dosierung 2.

4) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Ipratropiumbromid	1486,1
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	1106,3
Benzalkoniumchlorid	8
Natriumedetat	50
Salzsäure (aq)	ad pH 2,5
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von etwa 100µg pro Dosierung 1 und 100µg/Dosierung 2.

Patentansprüche

- 1) Langwirksame Betamimetika 2 enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß diese ferner Ipratropiumsalze 1 enthalten, um die durch die Applikation der Betamimetika verursachten Nebenwirkungen zu vermindern.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats enthalten.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen 2 in Form der Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure oder Maleinsäure enthalten sind.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Betamimetika 2 ausgewählt sind aus den Salzen des Salmeterols und Formoterols.
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Verbindungen 2 um Salmeterolhydrochlorid, ein Salmeterolsulfat, bevorzugt Salmeterol x ½ H₂SO₄, oder Salmeterolxinafoat handelt.
- 7) Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von Ipratropium 1' zu Salmeterol 2', in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1 liegen.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Verbindungen 2 um Formoterolhydrochlorid, Formoterolsulfat oder Formoterolfumarat handelt.

- 9) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von Ipratropium 1' zu Formoterol 2', in einem Bereich von etwa 1:5 bis 300:1, bevorzugt 1:4 bis 200:1 liegen.
- 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1' und 2' von 5 bis 5000 μ g, bevorzugt von 10 bis 2000 μ g entspricht.
- 11) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen handelt.
- 13) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 14) Inhalationspulver nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 μ m, bevorzugt zwischen 10 und 150 μ m aufweist.
- 15) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 13 oder 14.
- 16) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 17) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.

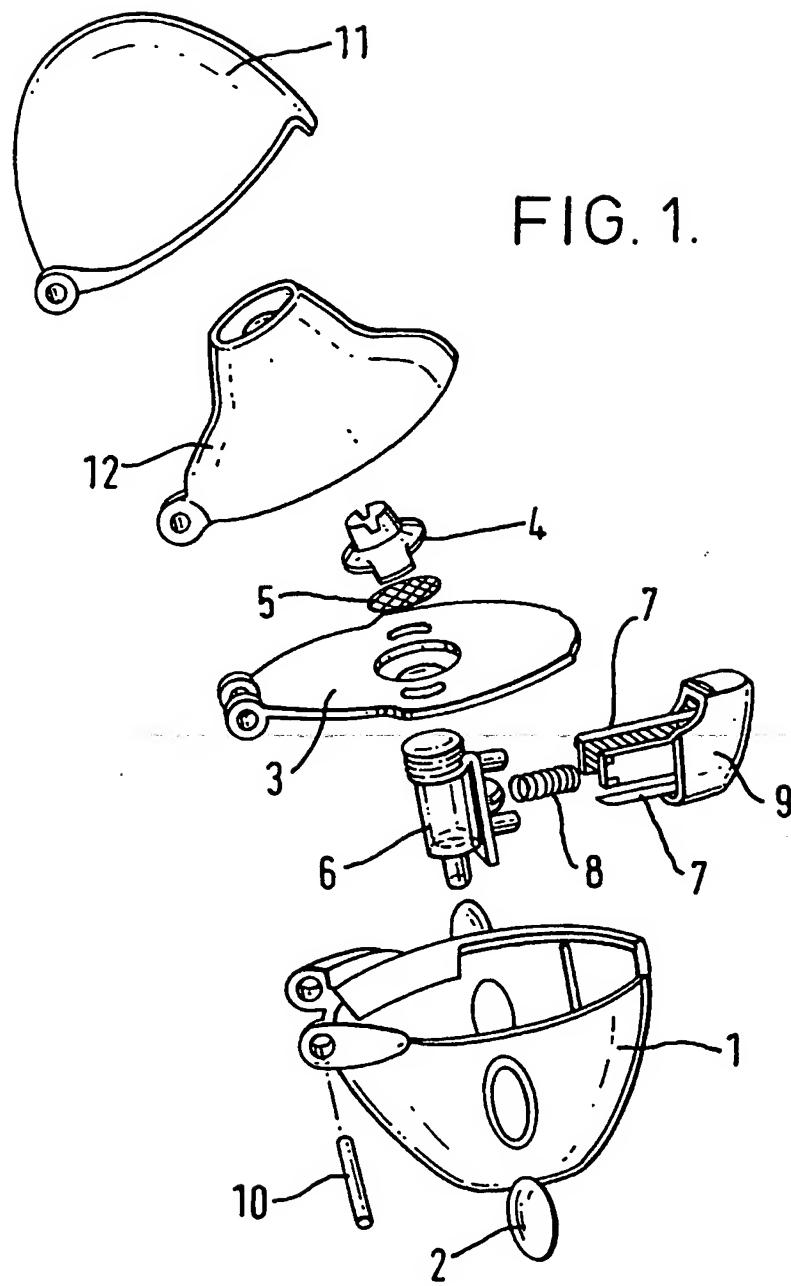
- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 21) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1' und/oder 2' enthalten kann.
- 22) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 23) Inhalationslösung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH der Lösung 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 24) Inhalationslösung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 25) Inhalationslösung nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthalten.

- 26) Inhalationslösung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthalten, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 27) Inhalationslösung nach einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmackstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthalten.
- 28) Inhalationslösungen nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthalten.
- 29) Inhalationslösungen nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole, enthalten.
- 30) Inhalationslösungen nach Anspruch 27, 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoësäure und Benzoaten enthalten.
- 31) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 25 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Bezalkoniumchlorid und Natriumedetat enthalten.
- 32) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 25 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthalten.
- 33) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 22 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen handelt.

- 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 22 bis 32 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 33 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 36) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 15 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 37) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 33 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD unter gleichzeitiger Reduktion der durch die Betamimetika 2 verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere der Tachycardie, des Herzklopfens, der Angina-pectoris-artigen Beschwerden sowie der Arrhytmien.

1 / 3

FIG. 1.



2 / 3

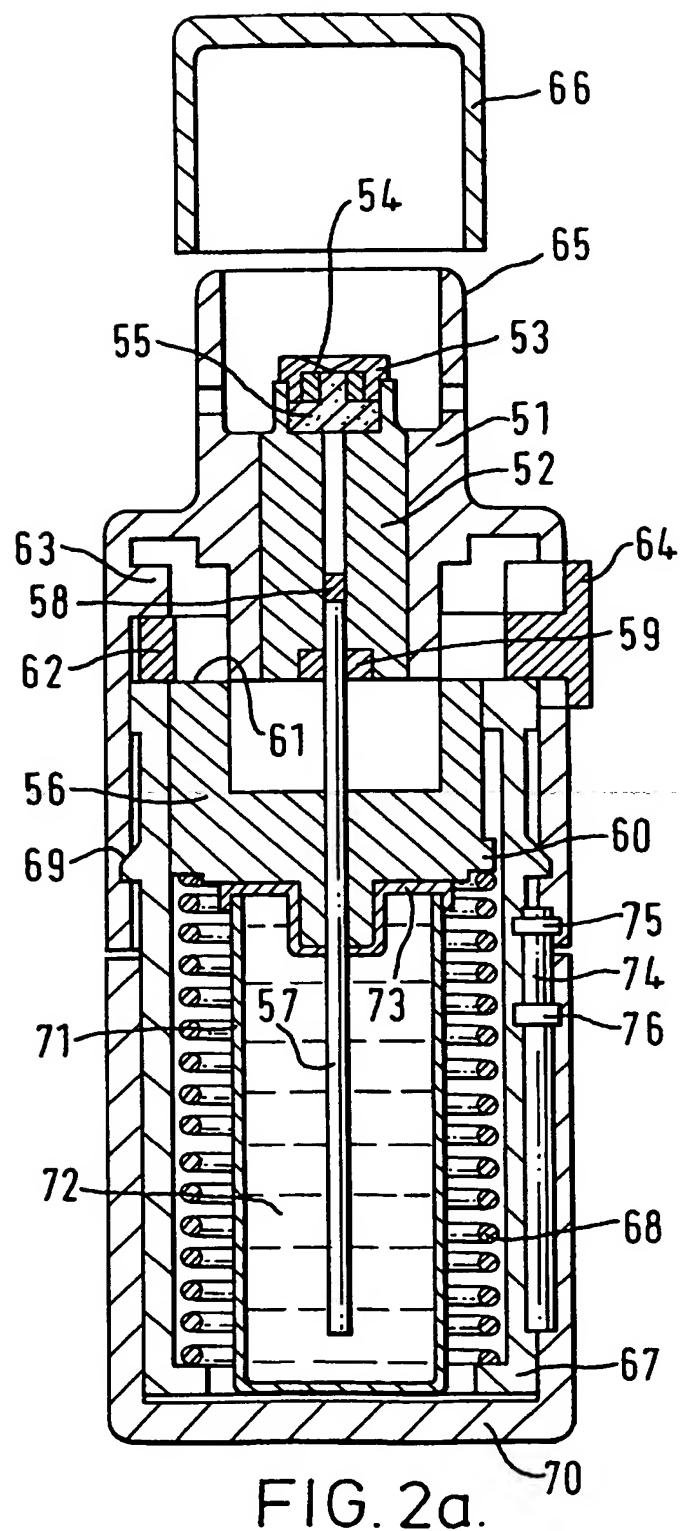


FIG. 2a.

3 / 3

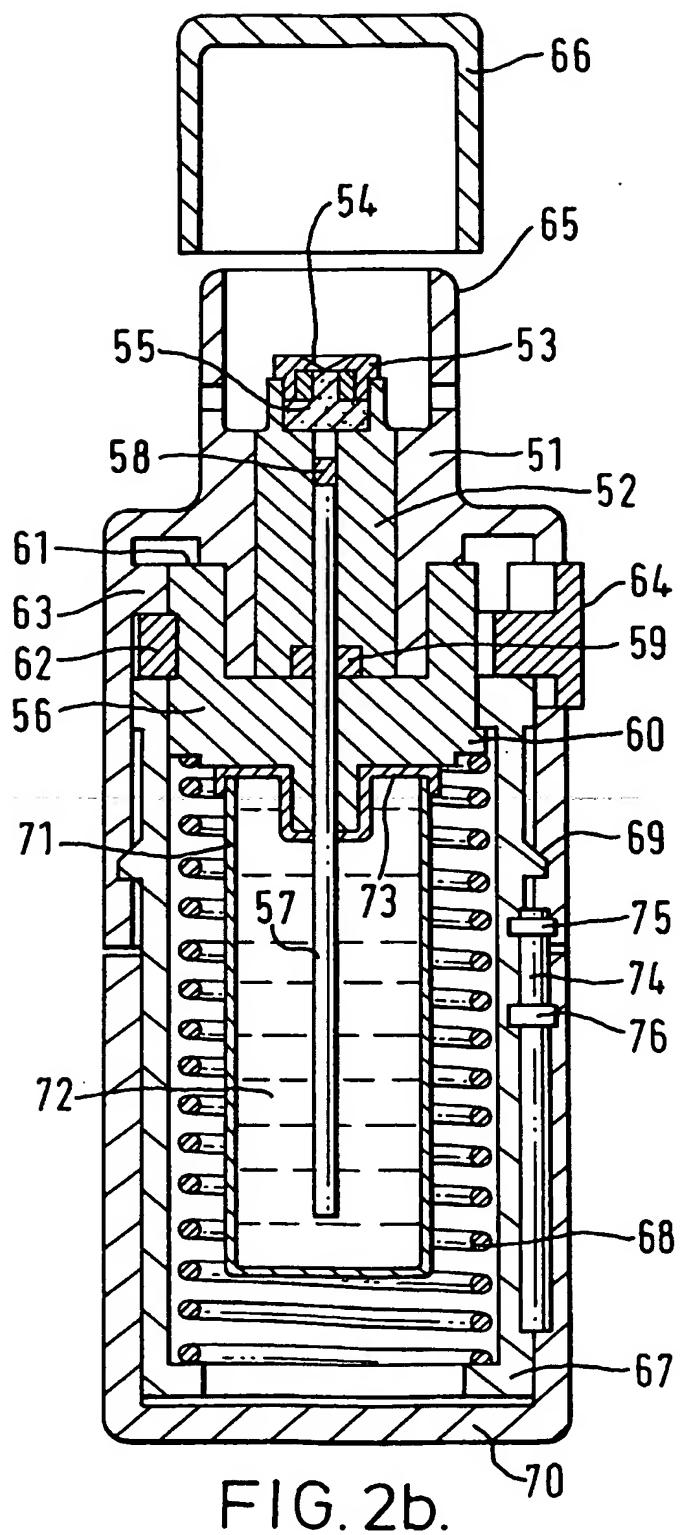


FIG. 2b.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In oral Application No
PCT/EP 02/00674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P11/00 A61K9/14 A61K9/00 A61K31/135 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOORD VAN J A ET AL: "LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SALMETEROL AND THE ADDITIVE EFFECT OF IPRATROPIUM" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 15, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 878-885, XP001021107 ISSN: 0903-1936 abstract; table 1	1-6, 8, 11-13, 16-37
X	US 5 916 540 A (AKEHURST RACHEL ANN ET AL) 29 June 1999 (1999-06-29) claims 1,9,13,21,25,39,78 ---	1-6, 8, 11,12, 17-37

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 25 June 2002	Date of mailing of the international search report 03/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 02/00674

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 874 063 A (TROFAST EVA ET AL) 23 February 1999 (1999-02-23) claims 1,7,20 -----	1-6,8, 11-14,37
X	DE 198 27 178 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 April 2000 (2000-04-27) claims 1,20 -----	1-6,8, 11,12, 17-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/EP 02/00674

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5916540	A	29-06-1999	US	5736124 A		07-04-1998
			US	6221339 B1		24-04-2001
			US	6333023 B1		25-12-2001
			US	2002058011 A1		16-05-2002
			US	5817293 A		06-10-1998
US 5874063	A	23-02-1999	US	5637620 A		10-06-1997
			US	5562923 A		08-10-1996
			AT	137671 T		15-05-1996
			AT	208613 T		15-11-2001
			AU	662519 B2		07-09-1995
			AU	1534792 A		17-11-1992
			BG	61474 B1		30-09-1997
			BG	98147 A		15-11-1994
			CA	2106975 A1		12-10-1992
			CZ	9302116 A3		13-04-1994
			DE	69210601 D1		13-06-1996
			DE	69210601 T2		02-10-1996
			DE	69232207 D1		20-12-2001
			DK	580648 T3		16-09-1996
			DK	680752 T3		25-02-2002
			EE	2970 B1		15-04-1997
			EP	0508969 A1		14-10-1992
			EP	0580648 A1		02-02-1994
			EP	0680752 A2		08-11-1995
			ES	2086733 T3		01-07-1996
			FI	934429 A		08-10-1993
			GR	3020602 T3		31-10-1996
			HK	52497 A		02-05-1997
			HU	65095 A2		28-04-1994
			IE	921144 A1		21-10-1992
			JP	6506454 T		21-07-1994
			KR	216384 B1		16-08-1999
			NO	933575 A		06-10-1993
			PL	168232 B1		31-01-1996
			RO	115779 B1		30-06-2000
			RU	2112507 C1		10-06-1998
			WO	9218110 A1		29-10-1992
			SG	43180 A1		17-10-1997
			SK	108893 A3		09-03-1994
			AT	199828 T		15-04-2001
			AU	681186 B2		21-08-1997
			AU	7626494 A		21-03-1995
			BR	9407320 A		16-04-1996
			CN	1133004 A ,B		09-10-1996
			CN	1195523 A		14-10-1998
			CZ	9600544 A3		15-05-1996
			DE	69426934 D1		26-04-2001
			DE	69426934 T2		13-09-2001
			DK	717616 T3		11-06-2001
			EE	3203 B1		16-08-1999
			EG	20779 A		29-02-2000
			EP	0717616 A1		26-06-1996
			ES	2156158 T3		16-06-2001
			FI	960869 A		26-02-1996
DE 19827178	A	27-04-2000	DE	19827178 A1		27-04-2000
			AU	4552199 A		05-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 02/00674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19827178	A	BG	105033 A	28-09-2001
		BR	9911351 A	13-03-2001
		CN	1307470 T	08-08-2001
		EE	200000759 A	15-04-2002
		EP	1087750 A1	04-04-2001
		HR	20000867 A1	31-10-2001
		NO	20006318 A	30-01-2001
		PL	345685 A1	02-01-2002
		SK	19392000 A3	10-07-2001
		TR	200003721 T2	21-06-2001
		WO	9965464 A1	23-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In	nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/00674	

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	A61P11/00	A61K9/14	A61K9/00	A61K31/135	A61K31/435

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestpräparat (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräparat gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NOORD VAN J A ET AL: "LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SALMETEROL AND THE ADDITIVE EFFECT OF IPRATROPIUM" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, Bd. 15, Nr. 5, Mai 2000 (2000-05), Seiten 878-885, XP001021107 ISSN: 0903-1936 Zusammenfassung; Tabelle 1	1-6, 8, 11-13, 16-37
X	US 5 916 540 A (AKEHURST RACHEL ANN ET AL) 29. Juni 1999 (1999-06-29) Ansprüche 1,9,13,21,25,39,78 ---	1-6, 8, 11, 12, 17-37 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehlhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

25. Juni 2002

03/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beyss, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In	onales Aktenzeichen
PCT/EP 02/00674	

C.(Fortsæzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 874 063 A (TROFAST EVA ET AL) 23. Februar 1999 (1999-02-23) Ansprüche 1,7,20 -----	1-6,8, 11-14,37
X	DE 198 27 178 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. April 2000 (2000-04-27) Ansprüche 1,20 -----	1-6,8, 11,12, 17-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int'l. Aktenzeichen
PCT/EP 02/00674

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5916540	A	29-06-1999	US 5736124 A US 6221339 B1 US 6333023 B1 US 2002058011 A1 US 5817293 A	07-04-1998 24-04-2001 25-12-2001 16-05-2002 06-10-1998
US 5874063	A	23-02-1999	US 5637620 A US 5562923 A AT 137671 T AT 208613 T AU 662519 B2 AU 1534792 A BG 61474 B1 BG 98147 A CA 2106975 A1 CZ 9302116 A3 DE 69210601 D1 DE 69210601 T2 DE 69232207 D1 DK 580648 T3 DK 680752 T3 EE 2970 B1 EP 0508969 A1 EP 0580648 A1 EP 0680752 A2 ES 2086733 T3 FI 934429 A GR 3020602 T3 HK 52497 A HU 65095 A2 IE 921144 A1 JP 6506454 T KR 216384 B1 NO 933575 A PL 168232 B1 RO 115779 B1 RU 2112507 C1 WO 9218110 A1 SG 43180 A1 SK 108893 A3 AT 199828 T AU 681186 B2 AU 7626494 A BR 9407320 A CN 1133004 A , B CN 1195523 A CZ 9600544 A3 DE 69426934 D1 DE 69426934 T2 DK 717616 T3 EE 3203 B1 EG 20779 A EP 0717616 A1 ES 2156158 T3 FI 960869 A	10-06-1997 08-10-1996 15-05-1996 15-11-2001 07-09-1995 17-11-1992 30-09-1997 15-11-1994 12-10-1992 13-04-1994 13-06-1996 02-10-1996 20-12-2001 16-09-1996 25-02-2002 15-04-1997 14-10-1992 02-02-1994 08-11-1995 01-07-1996 08-10-1993 31-10-1996 02-05-1997 28-04-1994 21-10-1992 21-07-1994 16-08-1999 06-10-1993 31-01-1996 30-06-2000 10-06-1998 29-10-1992 17-10-1997 09-03-1994 15-04-2001 21-08-1997 21-03-1995 16-04-1996 09-10-1996 14-10-1998 15-05-1996 26-04-2001 13-09-2001 11-06-2001 16-08-1999 29-02-2000 26-06-1996 16-06-2001 26-02-1996
DE 19827178	A	27-04-2000	DE 19827178 A1 AU 4552199 A	27-04-2000 05-01-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00674

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19827178 A	BG BR CN EE EP HR NO PL SK TR WO	105033 A 9911351 A 1307470 T 200000759 A 1087750 A1 20000867 A1 20006318 A 345685 A1 19392000 A3 200003721 T2 9965464 A1	28-09-2001 13-03-2001 08-08-2001 15-04-2002 04-04-2001 31-10-2001 30-01-2001 02-01-2002 10-07-2001 21-06-2001 23-12-1999